

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 05 MAY 2006

WIPO



PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P242003PC-La	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/04211	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK INV. C07D207/08 C07D207/16 A61K31/401 A61K31/402 A61P35/00		
Anmelder SALAMA, Zoser B.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 10 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I ☒ Grundlage des Bescheids
  - II ☐ Priorität
  - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  20.12.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  02.05.2006
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Hanisch, I  Tel. +49 89 2399-7880 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-52 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-46 eingegangen am 22.11.2005 mit Schreiben vom 21.11.2005

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,       Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,     Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 9-18,23,24 (alle teilweise);9-31,46 in Bezug auf die gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 9-31,46 in Bezug auf die gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 9-18,23,24 (alle teilweise) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 9-18,23,24 (alle teilweise) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 9-18,23,24 (alle teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-8,19-22,25-46
	Nein: Ansprüche 9-18,23,24
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-8,19-22,25-46
	Nein: Ansprüche 9-18,23,24
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche 1-8,32-45
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III.**

Ansprüche 9-18,23 und 24 wurden aus folgenden Gründen nur teilweise betrachtet: Zum einen fallen die beiden Pyrrolidinmethanolderivate, deren Verwendung darin beansprucht wird, nicht unter den im internationalen Recherchenbericht abgedeckten Gegenstand, nämlich die im ursprünglich eingereichten Anspruch 5 beanspruchten Verbindungen, der Herstellung und Verwendung. Zum anderen beziehen sich besagte Ansprüche unter anderem auf "Derivate" und "Metabolite" der vorliegenden spezifischen Prolinderivate. Dies sind funktionelle Merkmale, die keinen technischen Hinweis darauf geben, wie eine Auswahl an geeigneten Derivaten zu treffen ist. Auch gibt es kein gängiges Allgemeinwissen, welche Derivate z.B. geeignete Metabolite der vorliegenden Verbindungen sind. Diese Ausdrücke können somit als eine Einladung an den Fachmann aufgefasst werden, ein Forschungsprojekt durchzuführen, um herauszufinden, welche Verbindungen unter die genannten Begriffe fallen und welche nicht. In solch einem Fall, wenn der Anmeldungsgegenstand nicht über den gesamten Bereich angewendet werden kann, ohne dem Fachmann einen ungebührlichen Aufwand abzuverlangen, kann die Offenbarung als unzureichend angesehen werden, sogar wenn einfache in vivo oder in vitro Tests vorliegen.

Die Ansprüche 9-31 und 46 beziehen sich ferner auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4)(a)(i)PCT).

**Zu Punkt V.**

- 1 Im vorliegenden Bescheid wird auf folgende Dokumente verwiesen:
  - (A) DE 3538619 A
  - (B) DE 3518078 A
  - (C) WO 9733578 A
  - (D) WO 02053555 A
  - (E) Phytochemistry 1987, Bd. 26, Nr. 12, Seiten 3343-3344
  - (F) J. Chromatography 1965, Bd. 18, Seiten 431-432

(G) JP 05-213957 A

**2 Neuheit**

Die spezifischen Verbindungen aus Anspruch 1 scheinen neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT zu sein, sie sind in (A)-(G) nicht offenbart. Zudem offenbart (D) eine andere Verwendung von 4-Hydroxyprolinethylester als die vorliegend beanspruchte, so dass (D) der Neuheit von Anspruch 9 nicht entgegensteht. Jedoch ist die Verwendung von 4-Hydroxy-1-methylprolin als Antitumormittel z.B. aus (C) bekannt. Ansprüche 9-18,23 und 24 sind demnach weder neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT noch erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3)PCT. Weiterhin ist anzumerken, dass die beiden Pyrrolidinmethanolderivate aus Anspruch 9 nicht unter den im internationalen Recherchenbericht abgedeckten Gegenstand fallen, nämlich den ursprünglich eingereichten Anspruch 5 (siehe III).

**3 Erfinderische Tätigkeit**

Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe wird darin gesehen, Prolinderivate mit verbesserten Antitumoreigenschaften bereitzustellen.

(A)-(C) offenbaren Prolinderivate der gewünschten Aktivität und könnten alle als der nächste Stand der Technik angesehen werden. Zwar offenbaren sie explizit nur Hydroxyprolin bzw. dessen 1-Methyl-Derivat, jedoch weisen alle drei Dokumente auf pharmakologisch verträgliche Derivate dieser Verbindungen hin, insbesondere u.a. auf Ester der Carboxylgruppe (siehe z.B. S. 5 von (A)). Der Fachmann würde somit ausgehend von diesen Hinweisen ohne erfinderisches Zutun u.a. die Verbindungen des vorliegenden Anspruchs 1 als mögliche Lösung der gestellten Aufgabe in Betracht ziehen. In solch einem Fall von sehr nahem Stand der Technik kann eine erfinderische Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT nur aufgrund einer unerwarteten Verbesserung gegenüber dem nächsten Stand der Technik zuerkannt werden. Eine solche kann für die spezifischen Verbindungen aus Anspruch 1 auf Grundlage der in Tabelle 2 (Seiten 47-48) gezeigten unerwartet besseren Aktivität der vorliegenden exemplifizierten Verbindungen gegenüber Hydroxyprolin ("CHP") gegen die Pankreas-Adenokarzinom-Zelllinien BXP3 anerkannt werden.

**4 Gewerbliche Anwendbarkeit**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 9-31,46 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**5 Klarheit**

In Anspruch 1 gibt es einen Widerspruch: Einige der tatsächlich beanspruchten spezifischen Verbindungen fallen unter die Massgabe der allgemeinen Formel. Der neu angefügte "zweite Proviso" eignet sich nicht als Mittel, diesen Widerspruch auszuräumen. Der vorliegende Bericht befasst sich dennoch mit allen spezifischen Verbindungen aus Anspruch 1.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass Anspruch 46 nicht vollständig ist, so dass dieser Bericht ihn nur im Sinne des ursprünglich eingereichten Anspruchs 51 umfasst.

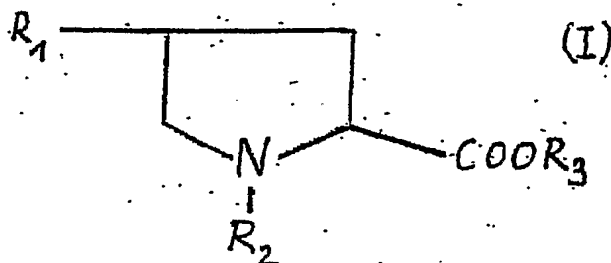
22.11.2005

## Hauptantrag

92

## Geänderte Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I),



wobei

$R_1$  eine Hydroxy-, eine Aryl- oder eine Aminosäure-Gruppe ist,

$R_2$  eine Wasserstoff-, eine Alkyl ( $C_1 - C_4$ )-, eine substituierte Alkyl ( $C_1 - C_4$ )-Gruppe, eine Dialkyl ( $C_1 - C_4$ )-, eine Cyclohexyl-, eine Phenyl- oder Diphenyl-Gruppe ist,

$R_3$  eine Alkyl ( $C_2 - C_5$ )-Gruppe ist,

und/oder deren Salze,

mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_1$  eine Hydroxy-Gruppe ist,  $R_2$  von einer Methyl-Gruppe verschieden ist,

wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend 4-Hydroxy-1,1-dimethylprolinethylester-Jodid, 4-Hydroxyprolin-isobutyl-ester, 4-Hydroxy-1,1-dimethylprolinisobutylester-Jodid, 4-Hydroxy-1-cyclohexylprolinisobutylester, 4-Hydroxy-1-diphenylmethylprolinisobutylester-hydrobromid, 4-Hydroxy-1-methylprolinethyl-ester, 4-Hydroxy-1-methylprolinisobutylester und/oder 1-Methyl-4-phenylaminocarbonyloxyprolinisobutylester, wobei diese Verbindungen bei der Position  $R_2$  eine Methyl-Gruppe aufweisen können, wenn  $R_1$  eine Hydroxygruppe ist.

2. Pharmazeutisches Mittel umfassend eine Verbindung gemäß dem vorhergehenden Anspruch, gegebenenfalls zusammen mit

üblichen Hilfsstoffen, bevorzugt pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Adjuvanzen und/oder Vehikeln.

3. Pharmazeutisches Mittel nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Träger ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel.
4. Pharmazeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass die Träger Liposomen, Siosomen und/oder Niosomen sind.
5. Pharmazeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich ein Chemotherapeutikum umfasst.
6. Pharmazeutisches Mittel nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass das Chemotherapeutikum ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Oxoplatine, cis-Oxoplatine, Taxole, Gemcita-bine, Vinorelbine, Paclitaxel, Cyclosporin und/oder eine Kombination dieser.
7. Pharmazeutisches Mittel nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es weiter ein oder mehrere zusätzliche Mittel aus der Gruppe antiviraler, antifungizider, -antibakterieller und/oder immunstimulatorischer Mittel umfasst.
8. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prophylaxe, Verlaufskontrolle, Therapie und/oder Nachbehandlung



von mit Zellwachstum, -differenzierung und/oder -teilung.  
im Zusammenhang stehenden Krankheiten, wobei die Krankheit ein Tumor ist.

9. Verwendung von 4-Hydroxyprolinethylester, 4-Hydroxy-1,1-dimethyl-prolinethylester-Jodid, 4-Hydroxyprolinisobutylester, 4-Hydroxy-1,1-dimethyl-prolinisobutylester-Jodid, 4-Hydroxy-1-cyclo-hexylprolin-isobutylester, 4-Hydroxy-1-diphenylmethyl-prolin-isobutylester-hydrobromid, 4-Hydroxy-1-methyl-prolin, 4-Hydroxy-1-methyl-prolinethylester, 4-Hydroxy-1-methyl-prolin-isobutylester, 1-Methyl-4-phenylamino-carbonyl-oxy-prolin, 1-Methyl-4-phenylamino-carbonyloxy-prolin-isobutylester, (R)-(+)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol und/oder (S)-(-)-  $\alpha$ , $\alpha$ -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol und/oder deren Derivaten, Metaboliten, Enantiomeren und/oder Isomeren zur Diagnose, Prophylaxe, Verlaufskontrolle, Therapie und/oder Nachbehandlung von mit Zellwachstum, -differenzierung und/oder -teilung im Zusammenhang stehenden Krankheiten, wobei die Krankheit ein Tumor ist.
10. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
die Tumorerkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe neoplastischer Tumoren, entzündlicher Tumoren, Abszesse, Ergüsse und/oder Ödeme.
11. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass  
der Tumor ein solider Tumor oder eine Leukämie ist.
12. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass

der solide Tumor ein Tumor des Urogenitaltraktes und/oder des Gastrointestinaltraktes ist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Tumor ein Kolonkarzinom, ein Magenkarzinom, ein Pankreaskarzinom, ein Dünndarmkrebs, ein Ovarialkarzinom, ein Zervikalkarzinom, ein Lungenkrebs, ein Prostatakrebs, ein Mammakarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein Hirntumor, ein Kopf-Halstumor, ein Leberkarzinom und/oder eine Metastase dieser Tumoren ist.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der solide Tumor ein Mamma-, Bronchial-, Kolorektal- und/oder Prostatakarzinom und/oder eine Metastase dieser Tumoren ist.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Tumor des Urogenitaltraktes ein Harnblasenkarzinom und/oder eine Metastase dieser Tumoren ist.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verlaufskontrolle eine Überwachung der Wirksamkeit einer Antitumorbehandlung ist.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Prophylaxe, Prävention, Diagnose, Verminderung, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder Nachbehandlung einer Metastasierung, einer Invasion, einer Infiltration, eines

Tumorwachstums und/oder einer Angiogenese eingesetzt werden.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Verlaufskontrolle eine Überwachung der Wirksamkeit einer Antitumorbehandlung ist.
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 in einer Kombinationstherapie verwendet werden.
20. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombinationstherapie eine Chemotherapie, eine Zytostatikabehandlung und/oder eine Strahlentherapie umfasst.
21. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombinationstherapie eine adjuvante biologisch-spezifizierte Therapieform umfasst.
22. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Therapieform eine Immuntherapie ist.
23. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 22 zur Erhöhung der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Zytostatika und/oder Strahlen.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 23 zur Hemmung der Vitalität, der Proliferationsrate von Zellen, zur Induktion von Apoptose und/oder eines Zellzyklus-Arrests

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und angewendet werden.
26. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95,0, besonders bevorzugt von 20,0 bis 80,0 Gewichtsprozent in einer Zubereitung vorliegen.
27. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung oral, subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal und/oder topisch eingesetzt wird.
28. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 in Gesamtmengen von mehr als 0,1 g pro kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt werden.
29. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 in Gesamtmengen von 0,05 bis 500 g pro kg, bevorzugt von

5 bis 100 g pro kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt werden.

30. Verfahren zur Behandlung einer Tumorerkrankung, dadurch gekennzeichnet, dass ein Organismus mit einer Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder einem pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 mit einer effektiven Menge der Verbindungen gemäß Anspruch 1 in Kontakt gebracht wird.
31. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder der pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Inhibierung von Kollagen IV und/oder Glutathion-S-Transferase (GST).
32. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 1-Methyl-4-phenylaminocarbonyl-oxy-prolin-ethylester durch Umsetzung von 4-Hydroxy-1-methyl-prolin-ethylester und Phenylisocyanat in Acetonitril gewonnen wird.
33. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 1-Methyl-4-phenylaminocarbonyl-oxy-prolin-isobutylester durch Umsetzung von 4-Hydroxy-1-methyl-prolin-isobutylester und Phenylisocyanat in Acetonitril gewonnen wird.
34. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

4-Hydroxy-1-methyl-prolin durch Umsetzung von 4-Hydroxy-prolin in Formalin und Pd/C in einer Hydrierapparatur gewonnen wird.

35. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1-methyl-prolinethylester durch die Umsetzung von 4-Hydroxy-prolinethylester und Formalin in Ethanol gewonnen wird.
36. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1-methyl-prolin-isobutylester durch die Umsetzung von Formalin, Pd/C und Ethanol und 4-Hydroxy-prolin-isobutylester gewonnen wird.
37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1-methyl-prolin-isobutylester durch die Umsetzung von Formalin und 4-Hydroxy-prolin-isobutylester in Gegenwart von Pd/C in Ethanol gewonnen wird.
38. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
Cis-4-Hydroxy-L-prolinethylester durch In-Kontakt-Bringen von 4-Hydroxy-Prolin in Ethanol mit HCl gewonnen wird.
39. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass

Cis-4-Hydroxy-L-prolin-iso-butylester durch Umsetzung von 4-Hydroxyprolin in Isobutanol gewonnen wird.

40. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1,1-dimethyl-prolinethylester-iodid durch Umsetzung von Hydroxyprolinethylester in Acetonitril, Methyljodid und Triethylamin gewonnen wird.
41. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1,1-dimethyl-prolin-iso-butylester-iodid durch Umsetzung von 4-Hydroxyprolin-Isobutylester und Methyljodid in Triethylamin und Acetonitril gewonnen wird.
42. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1-alkyl-prolinester-bromid durch Suspension von 4-Hydroxy-prolinester in Acetonitril und In-Kontakt-Bringen mit dem entsprechenden Alkylbromid in Gegenwart von Ether gewonnen wird.
43. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
4-Hydroxy-1-cyclohexyl-prolin-isobutyllester durch das Lösen des entsprechenden Hydrobromids in Chloroform und In-Kontakt-Bringen mit Ammoniak-Gas gewonnen wird.
44. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass

4-Hydroxy-1-diphenylmethyl-prolin-isobutylester-hydrobromid durch In-Kontakt-Bringen von 4-Hydroxyprolin-Isobutylester, Methyliodid, Triethylamin in Acetonitril gewonnen wird.

45. Kit umfassend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 7, gegebenenfalls mit einer Information zum Kombinieren der Inhalte des Kits.
46. Verwendung des Kits nach dem vorhergehenden Anspruch zur Prophylaxe ode